

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **1.1 Latar Belakang**

Penyakit infeksi merupakan salah satu masalah kesehatan yang paling utama di negara-negara berkembang termasuk Indonesia. Berdasarkan Survei Kesehatan Rumah Tangga Tahun 2007, penyebab utama kematian antara lain 28,1 % disebabkan oleh penyakit infeksi dan parasit, 18,9 % disebabkan oleh penyakit vaskuler, dan 15,7 % disebabkan oleh penyakit pernapasan (Nasution, 2012). Penyakit infeksi terjadi ketika interaksi dengan mikroba menyebabkan kerusakan pada tubuh *host* dan kerusakan tersebut menimbulkan berbagai gejala dan tanda klinis. Mikroorganisme yang menyebabkan penyakit pada manusia disebut sebagai mikroorganisme patogen, salah satunya bakteri patogen. Banyak bakteri ditularkan dari tangan satu orang ke orang lain (Brooks *et al.*, 2013). Pada pemasangan alat kesehatan didalam tubuh manusia, seperti *higiene* yang kurang baik menyebabkan kontaminan dari mikroorganisme. Saat seseorang menggosok hidung terdapat *Staphylococci* ditangan dan menyebarkan bakteri ke bagian lain dari tubuh atau kepada orang lain ditempat terjadinya infeksi. Banyak patogen oportunistik yang menyebabkan infeksi nosokomial ditularkan dari satu pasien ke yang lain melalui tangan personil rumah sakit (Brookset *al.*, 2013).

*Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) adalah patogen oportunistik Gram positif, yang menyebabkan berbagai infeksi pada manusia (Thomer *et al.*, 2016). Dalam pengaturan perawatan kesehatan, terdokumentasi *S. aureus* adalah penyebab infeksi dengan spektrum luas mulai dari infeksi ringan pada kulit dan jaringan lunak seperti selulitis, impetigo, penyakit

yang sangat invasif termasuk bakteremia, endokarditis, sepsis, osteomielitis, pneumonia terkait ventilator dll (David & Daum, 2010). *S. aureus* adalah salah satu patogen utama yang terkait dengan pembedahan, dan dapat menyebabkan infeksi saluran kemih yang melibatkan perangkat medis yang tertanam (Yadav *et al.*, 2017 & Percival *et al.*, 2015). Sebuah ulasan menunjukkan kejadian yang kira-kira sama dalam penggantian pinggul total yang terinfeksi *Staphylococcus epidermidis* dan *Staphylococcus aureus* terhitung 50-60% dari semua infeksi ortopedi (An & Friedmann, 1996). Mackowiack di 1978 mengatakan isolasi *Staphylococcus aureus* dari apusan sinus osteomielitis memiliki prediksi lebih tinggi dari bakteri lain (78%). Sama dengan penelitian lainnya menemukan 60% dari osteomielitis kronis disebabkan karena bakteri *Staphylococcus aureus*, diikuti oleh enterobacteriaceae (23%), pseudomonas (9%) dan streptococcus (9%) (Mackowiack *et al.*, 1978). Hasil serupa dengan swab luka yang diperoleh dipenelitian tentang infeksi kaki penderita diabetes (Wheat *et al.*, 1986). Infeksi nosokomial kronis oleh bakteri Gram positif telah menjadi lazim dalam beberapa tahun terakhir dengan peningkatan penggunaan implan biomedis prostetik. Infeksi kronis implan prostetik dapat menjadi penyebab utama osteomielitis, sepsis akut, dan kematian, terutama pada pasien dengan sistem imun yang terganggu (Christensen *et al.*, 1994; Gristina, 1987). Koloni bakteri dalam implan prostetik berupa biofilm, beberapa lapisan sel *sessile* melekat dipermukaan implan. Setelah biofilm terbentuk, sangat sulit untuk mengobati secara klinis karena bakteri dalam biofilm terlindung dengan baik dari respon imun inang serta agen antibiotik (Hoyle & Costerton, 1991).

Biofilm bakteri adalah komunitas terstruktur dari sel tertutup dalam matriks polimer terhidrasi yang diproduksi sendiri dan melekat pada

permukaan inert atau hidup. Pembentukan lapisan dan daya tahan mereka terhadap antibiotik dan serangan imun inang adalah akar dari banyak infeksi bakteri persisten dan kronis (Costerton *et al.*, 1999). Terlepas dari air dan sel mikroba, matriks biofilm adalah kompleks dari polimer, nutrisi, metabolit produk sel lisis dan bahkan bahan partikulat dan detritus lingkungan sekitar langsung. Pada umumnya kelas makromolekul-protein, polisakarida, DNA dan RNA. Terdapat juga peptidoglikan, lipid, fosfolipid dan lainnya (Frolund *et al.*, 1996). *S. aureus* dilaporkan menghasilkan biofilm berlapis-lapis yang dikodekan oleh operon *ica* ADBC yang bertanggung jawab untuk sintesis dari matriks ekstraseluler yang terdiri dari lipoprotein (autolysin), lipid, adisi antar sel polisakarida (PIA) dan asam nukleat (Archer *et al.*, 2011). Berbagai infeksi nosokomial seperti yang terkait dengan penggunaan kateter vena sentral (Passerini *et al.*, 1992), kateter urin (Morriset *et al.*, 1999), prostetik katup jantung (Hyde *et al.*, 1998), dan perangkat ortopedi (Gristina *et al.*, 1994) jelas terkait dengan biofilm yang melekat pada biomaterial permukaan. Antibiotik yang tersedia saat ini telah banyak kehilangan khasiat dan diyakini menambah patogenesis bakteri karena faktor virulensi dan biofilm (Paharilk *et al.*, 2016 ; Bjarnsholt, 2013)

Sejak lama, tanaman tetap menjadi dasar pengembangan obat modern untuk kesehatan manusia (Uzoma, 2004). Tanaman obat sangat bermanfaat dan penting secara ekonomi. Mereka mengandung konstituen aktif yang digunakan dalam pengobatan banyak penyakit manusia. Selain digunakan sebagai obat langsung, obat-obatan tersebut digunakan dalam industri farmasi, pertanian, kosmetik, wewangian dan makanan (Stary dan Hans, 1998). Farmasi terutama menggunakan tanaman yang mengandung zat kimia efektif yang diketahui secara medis, yang pertama kali

diisolasi dari tanaman dan kemudian digunakan dalam pembuatan obat, contoh efedrin yang diekstrak dari ramuan Cina, Ma Huang, digunakan untuk meringankan kesulitan bernapas penderita asma (Uzoma, 2004). Berdasarkan perkembangan penyakit dan bakteri penyebabnya maka diperlukan bahan alternatif yang mempunyai aktivitas antibakteri. Peningkatan obat modern yang berasal dari bahan alam, mendorong terciptanya pengobatan dari bahan alam berbahan dasar herbal. Salah satu tanaman yang dapat digunakan sebagai alternatif untuk menghambat biofilm bakteri *Staphylococcus aureus* adalah tanaman Meniran dengan nama latin *Phyllanthus niruri*. *Phyllanthus niruri* adalah tanaman herbal tahunan kecil yang tumbuh hingga tinggi 30-40 cm dan merupakan tanaman asli hutan hujan Amazon dan daerah tropis lainnya, termasuk Asia Tenggara, India Selatan dan Cina (Girach *et al.*, 1994). Tumbuhan dari genus *Phyllanthus* (Euphorbiaceae) telah digunakan sebagai bahan obat tradisional untuk waktu yang lama di Cina, India, Brasil, dan Negara-negara Asia Tenggara. *Phyllanthus niruri* adalah tanaman obat (umumnya dikenal sebagai pemecah batu) ditemukan di daerah tropis dan bagian lain dunia. Dikenal karena khasiatnya untuk menghalangi pembentukan kristal kalsium oksalat dan pembentukan batu ginjal di urolitiasis. Tanaman ini telah digunakan untuk mengobati hiperglikemia, hipertensi, nyeri, dan kasus malaria ringan (Khoo *et al.*, 2016). Hal tersebut yang mendorong terciptanya penelitian-penelitian baru terhadap kandungan senyawa dan khasiatnya sehingga dapat diaplikasikan pada pengobatan klinis lainnya.

Pada penelitian Shanmugam *et al.*, (2014) golongan metabolik sekunder yang dimiliki oleh *Phyllanthus niruri* adalah alkaloid, terpenoid, tanin, saponin, kuinon, glikosida jantung, fenol, flavonoid, resin, steroid dan antrakuinon yang dapat digunakan sebagai antimikroba bakteri patogen

dengan diameter daerah hambat pertumbuhan (DHP) bakteri *Staphylococcus aureus* sekitar 14 mm pada konsentrasi 300 mg/ml (Shanmugamet *al.*, 2014). Peneliti sebelumnya menyatakan bahwa herba meniran (*Phyllanthus niruri* Linn) mengandung dua senyawa terpenoid yang diduga jenis phytadiene dan 1,2-seco cladiellane, di mana campuran kedua senyawa ini aktif terhadap bakteri *Escherichia coli* ATCC 25292 dan bakteri *Staphylococcus aureus* ATCC 25293 (Gunawan, Gede dan Sutrisnayanti, 2008).

Penelitian lain menunjukkan pada konsentrasi 100 mg/ml terhadap bakteri *Staphylococcus aureus* sudah menunjukkan adanya DHP 20 mm dan pada bakteri *Streptococcus agalactiae* 12 mm (Aminet *al.*, 2011). Penelitian lain yang dilakukan di Nigeria juga menyatakan hal yang sama bahwa pada uji dilusi ekstrak etanol meniran (*Phyllanthus niruri*) terhadap bakteri *Staphylococcus aureus* menunjukkan Konsentrasi Hambat Minimum (KBM) sebesar 31,25 mg/ml dan pada uji difusi menunjukkan DHP sebesar 14 mm dengan konsentrasi 1000 mg/ml (Uchechi, Ekwenye dan Njoku, 2006) dan pada uji mikrodilusi yang diteliti oleh Adebayo dan Edwin (2014) menunjukkan KHM dari ekstrak etanol herba meniran terhadap bakteri *Staphylococcus aureus* adalah 1,56 mg/mL, pada ekstrak daun 3,125 mg/mL, pada ekstrak batang 6,25 mg/mL dan pada ekstrak akar 6,25 mg/mL.

Pada penelitian lain menggunakan metode mikrodilusi, ekstrak etanol herba meniran memiliki efek antibakteri terhadap bakteri *E. coli* dengan nilai KHM 15,625 mg/mL dan terhadap *S. typhi* menunjukkan nilai KHM 62,5 mg/mL, nilai yang sama juga ditunjukkan pada ekstrak air panas herba meniran. Pada ekstrak air dingin herba meniran menunjukkan nilai KHM terhadap bakteri *E. coli* adalah 15,625 mg/mL dan terhadap *S. typhi*

adalah 31,25 mg/mL (Uchechi *et al.*, 2006). Penelitian Adebayo dan Edwin (2014) mengatakan bahwa ekstrak tumbuhan meniran secara keseluruhan menunjukkan aktivitas antibakteri terbesar. Hasil KHM dari ekstrak etanol herba meniran terhadap bakteri *K. pneumonia* adalah 12,5 mg/mL, terhadap bakteri *E. coli* adalah 6,25 mg/mL, terhadap bakteri *P. mirabilis* 6,25 mg/mL, terhadap bakteri *P. aeruginosa* adalah 25,0 mg/mL dan terhadap bakteri *S. typhi* adalah 6,25 mg/mL. Pada hasil uji antibakteri ekstrak etanol menggunakan metode difusi dengan konsentrasi 100 mg/mL menunjukkan nilai diameter daerah hambat pertumbuhan (DHP) terhadap bakteri *S. typhi* sekitar 26,6 mm, terhadap bakteri *K. pneumonia* sekitar 16,3 mm, terhadap bakteri *E. coli* sekitar 20,0 mm, terhadap bakteri *P. mirabilis* sekitar 17,0 mm dan terhadap bakteri *P. aeruginosa* sekitar 17,5 mm.

Berdasarkan data-data yang diperoleh pada penelitian sebelumnya, maka pada penelitian ini akan dilakukan dengan membuat ekstrak kental dari herba meniran dengan metode ekstraksi cara dingin (maserasi) dan dilakukan analisis aktivitas penghambatan biofilm ekstrak etanol herba meniran (*Phyllanthus niruri*) terhadap bakteri *Staphylococcus aureus* dengan metode *literature review*. Pemilihan cara maserasi karena prosedur dan peralatan yang digunakan sederhana, metode ekstraksi tidak dipanaskan sehingga bahan alam yang tidak tahan panas tidak menjadi terurai. Ekstraksi dingin memungkinkan banyak senyawa terekstraksi, meskipun beberapa senyawa memiliki kelarutan terbatas dalam pelarut ekstraksi pada suhu kamar (Nurhasnawati dkk., 2017). Proses penyarian menggunakan metode maserasi karena metode ini tergolong sederhana dan cepat tetapi sudah dapat menyari zat aktif simplisia dengan maksimal. Keuntungan utama dari metode ini ialah tidak dilakukan dengan pemanasan sehingga dapat mencegah rusak atau hilangnya zat aktif yang ingin disari (Sa'adah &

Nurhasnawati, 2015). Pelarut yang akan digunakan dalam pembuatan ekstrak meniran (*Phyllanthus niruri*) dengan metode maserasi adalah pelarut etanol 96%. Alasan pemilihan pelarut yaitu pelarut ideal yang sering digunakan adalah alkohol atau campurannya dengan air karena merupakan pelarut pengekstraksi yang terbaik untuk hampir semua senyawa dengan berat molekul rendah seperti saponin dan flavonoid (Wijesekera, 1991). Poeloengan dkk.,(2007) menyatakan etanol merupakan pelarut yang bersifat polar, universal, mudah diperoleh, dan merupakan pelarut yang sering digunakan pada saat melakukan ekstraksi. Selain itu, penggunaan pelarut etanol 96% dikarenakan pada penelitian sebelumnya pada ekstrak etanol herba meniran 70% memiliki rendemen yang lebih kecil (8,04%) dibanding ekstrak etanol 96% herba meniran dalam Farmakope Herbal Indonesia yang menyatakan tidak kurang dari 26,7% (Depkes RI, 2000; Alegantina dkk., 2015). Pada penelitian Uchechi *et al.*, (2006) juga menunjukkan daya antibakteri pada ekstrak etanol lebih baik dibandingkan dengan ekstrak air dengan ekstraksi panas maupun dingin.

Proses penyarian diawali dengan proses pembasahan. Proses pembasahan menggunakan pelarut ini digunakan untuk memberikan kesempatan yang sebesar-besarnya kepada cairan penyari untuk masuk ke pori-pori simplisia sehingga mempermudah proses penyarian selanjutnya (Sa'adah & Nurhasnawati, 2015). Maserat yang didapatkan pada proses maserasi, diuapkan di atas *waterbath* suhu 50°C sehingga didapatkan ekstrak kental yang kemudian distandarisasi (Winarti dkk., 2008). Ekstrak yang telah terstandar kemudian dilakukan pengujian aktivitas penghambatan pembentukan biofilm.

## **1.2 Rumusan Masalah**

1. Golongan metabolit sekunder apa saja yang dimiliki oleh ekstrak etanol herba Meniran?
2. Apakah ekstrak etanol herba Meniran memiliki aktivitas dalam menghambat pembentukan biofilm bakteri *Staphylococcus aureus* ?

## **1.3 Tujuan Penelitian**

1. Mengetahui golongan metabolit sekunder yang terkandung dalam ekstrak etanol herba Meniran.
2. Mengetahui kemampuan ekstrak etanol herba Meniran dalam menghambat pembentukan biofilm bakteri *Staphylococcus aureus*.

## **1.4 Hipotesis Penelitian**

1. Golongan metabolit sekunder yang terkandung dalam ekstrak etanol herba Meniran dapat diketahui.
2. Ekstrak etanol herba Meniran memiliki aktivitas dalam menghambat pembentukan biofilm bakteri *Staphylococcus aureus*.

## **1.5 Manfaat Penelitian**

Hasil dari penelitian ini dapat memberikan penjelasan dan pengetahuan terhadap golongan senyawa metabolit sekunder ekstrak etanol herba Meniran (*Phyllanthus niruri*) yang diduga memiliki aktivitas dalam penghambatan pembentukan biofilm bakteri *Staphylococcus aureus* dan diharapkan dikemudian hari dapat dikembangkan sebagai alternatif obat dalam menangani kasus infeksi yang disebabkan oleh bakteri *Staphylococcus aureus*.